Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. E. Kern

DIE ÄNDERUNG DER KONTRAKTILITÄT NACH ENDOTOXINGABE UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH PHARMAKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Dieter Bulle
aus Wackersdorf

Würzburg, den 8. Dezember 1980

1981

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. E. Kern

DIE ÄNDERUNG DER KONTRAKTILITÄT NACH ENDOTOXINGABE UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH PHARMAKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Dieter Bulle
aus Wackersdorf

Würzburg, den 8. Dezember 1980

Referent:	Professor Dr.med. Th. HOCKERTS
Korreferent:	Professor Dr.med. E. KERN
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. WULF

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern und Großeltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN		
I.	EINLEITUNG UND LITERATURÜBERBLICK	1
1.	Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens mit Hilfe von Kontraktilitätsparametern	1
1.1	Definition der Begriffe Kontraktilität, Herzinsuffizienz usw.	1
1.2	Frank-Starling-Mechanismus	3
1.3	Muskelmodelle	5
1.4	Vergleich: Skelettmuskel - Herzmuskel	8
1.5	Die inotrope Größe Q	9
1.6	Der Kontraktilitätsparameter T	9
1.7	Andere Kontraktilitätsindizes	9
2.	Einfluß von Endotoxin auf die Kontraktilität des Herzens	11
2.1	Keine direkte kardiotoxische Endotoxinwirkung	12
2.2	Direkte kardiotoxische Endotoxinwirkung	13
II.	METHODIK	14
1.	Versuchsaufbau	14
2.	Manipulationen	16
3.	Meßwertverarbeitung	18
III.	ERGEBNISSE	21
1.	Vergleich Versuch 12 - 16 mit Versuch 17 - 20 vom ersten Aspekt her	23
2.	Vergleich ARL 57 und ARL 115	23
3.	Unterschiede zwischen erster und letzter Manipulation wegen eines evtl. Wirkungsunterschiedes	23

Seite

3.1 Absolutwerte 26
3.2 Relativwerte (Ausgangswert = 100 %) 26
3.3 Zusammenfassung der Kollektive 26

4. Unterschied zwischen Versuch 12 - 16 (Endotoxin-frei) und 17 - 20 (mit Endotoxin) 28

5. Kontraktilität nach Endotoxininjektion 30

5.1 Absolute Mittelwerte 30
5.2 Relativwerte 30
5.3 Bewirkt Endotoxin eine Kontraktilitätsminderung? 30

6. Kontraktilitäts-Beeinflussung durch ARL 57 bzw. 115 31

6.1 Vergleich der ARL-Wirkung von Versuch 12 - 16 mit 17 - 20 31
6.2 Allgemeiner Vergleich des Versuchs 12 - 16 mit Versuch 17 - 20 anhand der Kontraktilitätsparameter 35

IV. DISKUSSION 36

1. Messung der Kontraktilitätsparameter 36

2. Endotoxin und Kontraktilität 37

3. Sind die gewonnenen Ergebnisse repräsentativ? Vergleich mit der Literatur 38

V. ZUSAMMENFASSUNG 39

LITERATURVERZEICHNIS I - III

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

PAO	Aortendruck
PLV	linksventrikulärer Druck
P_{max}	maximaler isovolumetrisch entwickelter Druck
dp/dt	Druckanstiegsgeschwindigkeit
dp/dt_{max}	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
T_{max}	Zeitintervall vom Kontraktionsbeginn bis dp/dt_{max}
Q	Quotient aus dp/dt_{max} und T_{max} (inotrope Größe)
V_{max}	maximal gemessene Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente bei fiktiver Belastung 0
V_{CEmax}	maximal gemessene Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente
V_{CE}	Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente
LEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
F	Herzfrequenz
SV	Schlagvolumen
CMV	Koronarminutenvolumen
HMV	Herzminutenvolumen
FAO	Aortenfluß
FCO	Koronarfluß
CE	kontraktiles Element
SE	serienelastisches Element
PE	parallelelastisches Element

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0120

I. EINLEITUNG UND LITERATURÜBERBLICK

1. Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens mit Hilfe von Kontraktilitätsparametern

1.1 Definition der Begriffe Kontraktilität, Herzinsuffizienz usw.

Bei der Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens ist zu beachten, daß das Symptom Herzinsuffizienz als klinisches Phänomen von den von der Muskelzelle her definierten Begriffen der myokardialen Leistungsfähigkeit und Kontraktilität abgegrenzt werden muß.
Des weiteren bestand häufig Uneinigkeit darüber, ob die beobachteten klinischen Erscheinungen Ursache oder Folge einer ungenügenden Herzleistung waren (13).
Aus diesen Gründen seien folgende Definitionen vorangestellt (aus 12):

a) H e r z i n s u f f i z i e n z:

Unter Herzinsuffizienz versteht man eine unzureichende Leistungsfähigkeit des Herzens als Pumpe in Relation zu den Erfordernissen des Organismus (Aschbrenner, Hegglin) bzw. eine unzureichende Förderleistung in Relation zum venösen Angebot (Wollheim).

b) M y o k a r d i a l e I n s u f f i z i e n z:

Als myokardiale Insuffizienz bezeichnet man einen Zustand pathologisch verminderter myokardialer Leistungsfähigkeit mit Folgeerscheinungen für den Gesamtkreislauf.

c) M y o k a r d i a l e L e i s t u n g s f ä h i g k e i t:

Die myokardiale Leistungsfähigkeit ist die physikalische Leistung der Einzelfaser unter definierten mechanischen Bedingungen (Vorbelastung, Nachbelastung).

d) K o n t r a k t i l i t ä t :

Kontraktilität nennt man die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elementes bei gegebener Belastung (bei definierter Länge und definiertem Entwicklungszustand des active state), quantifizierbar durch V_{max} bei fiktiver Belastung 0.

Aufgrund der Tatsache, daß eine verminderte Leistungsfähigkeit der Einzelfaser durch vermehrte Vorfüllung oder Hypertrophie des Gesamtorgans kompensiert werden kann, werden klinische Erscheinungen oft erst relativ spät deutlich. Um einen Myokard-Zustand direkt beurteilen zu können (da der Myokard-Zustand nicht direkt meßbar ist), benützt man sogenannte Kontraktilitätsparameter. Dabei wird gefordert, daß diese Parameter unabhängig sind von:

a) Preload (LEDR)
b) Afterload (diastolisches PAO)
c) der anatomischen Herzgröße
d) der Frequenz (F) und
e) vom koronaren Perfusionsdruck.

Sie sollen nur durch die myokardiale Leistungsfähigkeit und durch Pharmaka beeinflußt werden (16).

Änderungen der Kontraktilitätsparameter (= Änderungen des kontraktilen Zustandes) sind dadurch gekennzeichnet, daß es bei unbeeinflußter Sarkomerenlänge zu einer Beeinflussung der Aktomyosin-Interaktion kommt.

Für Krayenbühl ist kontraktiler myokardialer Zustand identisch mit Kontraktilität und Inotropie (13). Bauereisen beschreibt Inotropie als Änderung des kontraktilen Zustandes (3).

Die Kontraktilität soll allgemein Aussagen über die kontraktile Qualität des Herzmuskels auf der Grundlage einer physikalisch orientierten Definition ermöglichen.

Die Leistungsfähigkeit ist weitgehend identisch mit dem Begriff der Kontraktilität. Eine Kontraktilitätsänderung kann eintreten durch:

a) Veränderung der Zahl der deblockierten Querbrücken,
b) Veränderung der Oszillationsfrequenz der deblockierten Querbrücken,
c) Veränderung des Energiedrucksatzes bei einem einzelnen Querbrückenzyklus,
d) Veränderung des Zeitverlaufs der Aktivierung und Inaktivierung (mit Einfluß auf a und b),
e) Veränderung der mechanischen Beurteilung der Kontraktilität.

Kontraktilitätsänderung ist gekennzeichnet durch Beeinflussung der Aktomyosin-Interaktion durch extrakardiale Einflüsse, ohne daß eine Veränderung der Sarkomerenlänge eintritt (3).
Die Änderung der Herzleistung nach Endotoxinämie und pharmakologischer Beeinflussung soll mit Hilfe der im folgenden näher beschriebenen Kontraktilitätsparameter beurteilt werden.

1.2 Frank-Starling-Mechanismus

Zuerst sollte der Frank-Starling-Mechanismus von der Kontraktilität abgetrennt werden. Der Frank-Starling-Mechanismus erlaubt dem Herzen eine Anpassung an physiologische Bedingungen. Dieser intrakardiale Mechanismus ist durch eine positive Korrelation zwischen Sarkomerenlänge und Kontraktionsgröße gekennzeichnet und beruht auf der Grundeigenschaft des quergestreiften Muskels, daß die Kontraktionskraft isometrischer Maximalspannung von der Vordehnung (initiale Faserlänge) abhängig ist (3).
Daraus folgt das Gesetz der Herzdynamik, das als bestimmenden Parameter für die Leistung des Ventrikels das enddiastolische Volumen herausstellt. Daraus ist zu schließen, daß eine Vergrößerung der enddiastolischen Füllung und damit eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes eine Vergrößerung der Schlagarbeit bewirkt. Aus diesem Grund sollte ge-

währleistet sein, daß die Kontraktilitätsparameter unabhängig vom EDP sind.

Abbildung I zeigt ein Längen-Spannungsdiagramm mit Ruhedehnungskurve (1), aktiv entwickelter Spannung (2) und totaler Spannung (3) (aus 1).

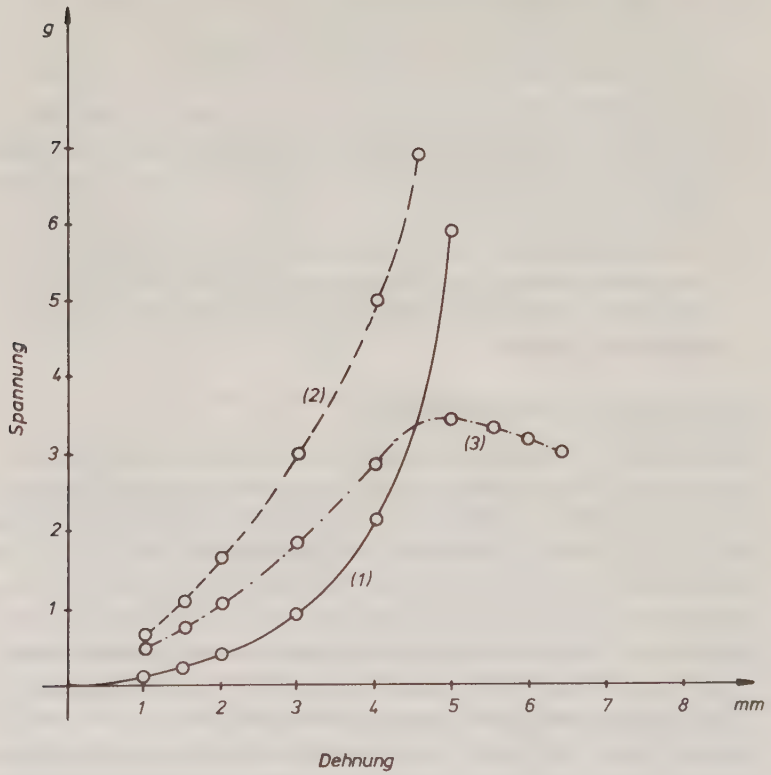


Abb. I: Längen - Spannungsdiagramm
mit Ruhedehnungskurve (1)
aktiv entwickelter Spannung (2)
und totaler Spannung (3)

Dieses Verhalten erklärt sich aus dem Vorhandensein von sowohl serienelastischen Elementen als auch Aktin- und Myosinfilamenten - also aus der Ultrastruktur der Muskelfaser. Mit zunehmender Vordehnung der serienelastischen Elemente wird die aktiv entwickelte Spannung der kontraktilen Elemente immer besser auf die Muskellänge übertragen.

Zusätzlich ist die durch die Vordehnung festgelegte Zahl der Interaktionsstellen entscheidend (21).

Der Frank-Starlin-Mechanismus wird durch Kontraktilitätsänderung nicht beeinflußt (7), die Ruhedehnungskurve bleibt unverändert. Somit ist eine Myokardkontraktion weitgehend gekennzeichnet durch Faserausgangslänge, maximal entwickelter Kraft und Verkürzungsgeschwindigkeit.

1.3 Muskelmodelle

Muskelmodelle sollen das Verständnis für den Ablauf einer Kontraktion erleichtern. Hill hat dazu vor allem Forschungen am Skelettmuskel durchgeführt. Für ihn besteht der Muskel aus 3 Elementen:

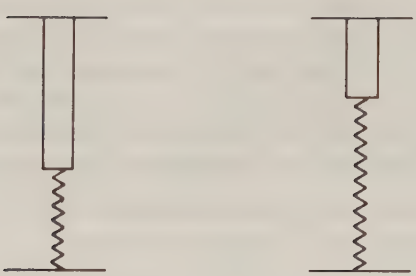
a) ein aktives kontraktiles Element (CE),
b) ein damit in Serie geschaltetes elastisches Element (SE),
c) parallel zu beiden ein parallelelastisches Element (PE).

Die Ruhespannung wird dabei von PE getragen. In dem Bereich, in dem die Ruhespannung 0 ist, können die PE vernachlässigt werden (13, 1). Dieses Modell gilt jedoch nur für den Skelettmuskel. Für den Herzmuskel wurden Modelle wie

a) das 2-Elemente-Modell (vgl. Abb. II a)
b) das Maxwellsche Modell (vgl. Abb. II b)
c) das Voigtsche Modell (vgl. Abb. II c)

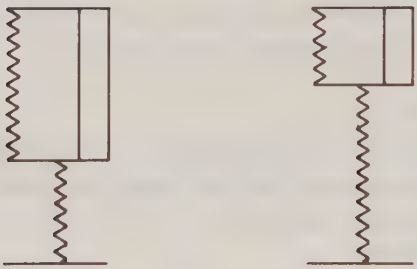
entwickelt.
Die Vordehnung am Herzmuskel wird als Preload, die Last, gegen die sich der Muskel verkürzt, als Afterload bezeichnet (12).

a)



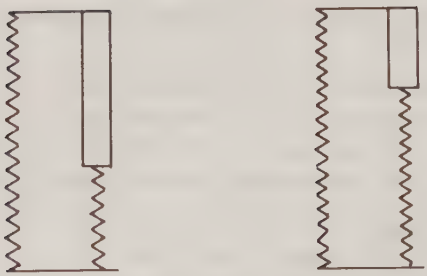
2 ELEMENTE - MODELL

b)



VOIGTsches MODELL

c)



MAXWELLsches MODELL

Abb. II: Muskelmodelle

Das 2 Elemente-Modell beruht auf der Annahme, daß jeweils ein kontraktiles und ein elastisches Element in Serie angeordnet sind (vgl. Abb. II a). Hier ist für den isometrischen Kraftanstieg die Steifheit eine lineare Funktion der momentanen Kraft.

$$V_{CE} = \frac{dk}{dl} = C_1 \cdot K + C_2$$

Nach Multiplikation der Gleichung mit dp/dt und Kenntnis der Konstanten c_1 und c_2 läßt sich die Geschwindigkeit des kontraktilen Elementes aus dem jeweiligen Momentanwert der Kraftanstiegsgeschwindigkeit und der momentanen Kraft berechnen

$$V_{c1} = \frac{dp}{dt} \cdot \frac{1}{e_1 K + c_2}$$

Die Werte für c_1 und c_2 beim linken Ventrikel in toto wurden mit $c_1 = 28$ p cm^{-1} und $c_2 = 80$ p cm^{-1} angegeben (21).

Im 3 Elemente-Modell nach Maxwell (Abb. II c) wird im Nenner der obigen Gleichung der entwickelte Druck eingesetzt, denn die Vorbelastung bei diesem Modell wird von den PE getragen. Wird beim Maxwell-Modell die Konstante c_2 nicht eingesetzt, so zeigt die Kurve einen hyperbolen Verlauf mit der Y-Achse als Asymptote, so daß man V_{max} nicht extrapolieren kann.

Mit c_2 entspricht der Kurvenverlauf dem des Voigtschen Modells (Abb. II b), das sich wiederum in Berechnung und Ergebnis nicht vom 2 Elemente-Modell unterscheidet. Bei diesen Modellen wird die Vordehnung von den SE getragen, so daß im Nenner der Gleichung der gesamte Druck eingesetzt werden muß. Eine Einbeziehung oder Vernachlässigung von c_2 ändert den Kurvenverlauf qualitativ nicht.
Dieses Modell liegt unseren Berechnungen zugrunde (13, 16).

1.4 Vergleich: Skelettmuskel - Herzmuskel

Kann man das Modell des Skelettmuskels auf den Herzmuskel übertragen? Das Modell des Skelettmuskels läßt sich, obwohl sich das Herz in der Gesamtheit in der Form und im Aufbau deutlich vom Skelettmuskel unterscheidet, im ganzen doch gut übertragen. Am besten entspricht der Papillarmuskel dem Skelettmuskel, da er größtenteils parallellaufende Fasern besitzt. Der Herzmuskel hat pro Zyklus 3 Kontraktionsphasen:

a) isometrische Anspannungszeit,
b) auxotone Austreibungszeit,
c) isovolumetrische Entspannung.

Aufgrund dieser 3 Kontraktionsphasen wurde die Herzmuskelzuckung mit einer Unterstützungszuckung beim Skelettmuskel verglichen. Es handelt sich dabei um eine Afterload-Zuckung, da dieser gegenüber dem Preload (LEDP) relativ groß ist (19). Dabei gibt es aber deutliche Unterschiede zwischen Herz- und Skelettmuskel. Der Skelettmuskel ist wenig dehnbar und im Gegensatz zum Herzmuskel tetanisierbar, d.h. durch länger andauernden aktiven Zustand (active state) verstärkt sich die Kontraktion, während die Kontraktilität nicht veränderbar ist. Beim Skelettmuskel ist die max. Verkürzungsgeschwindigkeit bei gegebener Ausgangslänge und Temperatur gleich (die Kraftgeschwindigkeitsbeziehung ist konstant) (18, 19, 20). Beim Herzmuskel dagegen läßt sich die Kontraktilität verändern. Die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung ist nicht konstant (1).
Eine Tetanisierbarkeit ist beim Herzmuskel nicht vorhanden, d.h. eine Verlängerung des active state ist nicht möglich (19).
Der active state ist aber im zeitlichen Verlauf nicht direkt meßbar und wird definiert als

"mechanisch erfaßbare Manifestation derjenigen Prozesse, die Kraft oder Verkürzung erzeugen" (13).

Der active state entwickelt sich beim Herzen progressiv und zeigt auch einen protrahierten Abfall. Bei positiver Ino-

tropie setzt er rascher ein, die Intensität wird größer, die Dauer aber kürzer.

1.5 Die inotrope Größe Q

Nach Bretschneider, Hellige wird die inotrope Größe Q folgendermaßen definiert:

$$\text{Def: } Q = \frac{dp/dt_{max} \cdot K}{t - dp/dt} = \frac{E}{nt - dp/dt} = \left[\frac{ml\ O_2}{sec \cdot 100\ g}\right]$$

Somit repräsentiert Q die Energie-Umsatzrate bis zum Erreichen des dp/dt_{max} - Punktes und ist als mittlere Beschleunigung der Zeit $t - dp/dt_{max}$ aufzufassen (5).

In der gleichen Arbeit wird ein Absinken der inotropen Größe Q unter kompletter pharmakologischer Blockade und Hypovolämie auf Werte um 10 % des Ausgangswertes gefunden. Unter maximaler Aktivierung mit einem myokardialen O_2 - Verbrauch zwischen 40 und 80 ml O_2/min./100 g erreicht die inotrope Größe Werte zwischen 4 und 10. Nach diesen Ergebnissen ist ein Einfluß des EDV auf die inotrope Größe nicht mehr nachweisbar. Die inotrope Größe erweist sich aus diesem Grunde im Gegensatz zu V_{max} und V_{CE} als geeignet, einen absoluten Inotropiemaßstab zu liefern. Preload-Effekte können allerdings nur unter Hinzuziehung des EDV isoliert werden (5).

1.6 Der Kontraktilitätsparameter T

T entspricht dem Zeitintervall von Kontraktionsbeginn bis zum Erreichen von dp/dt_{max}. Er wird unabhängig von LEDP proklamiert.

1.7 Andere Kontraktilitätsindizes

Der isovolumetrische Schlag ist beim intakten Herzen die einfachste und direkteste Anwendung der Kraftgeschwindigkeitsreaktion.
Sonnenblick hat daraus die Gleichung für die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente (CE) abgeleitet.

$$VCE = \frac{dp/dt}{c_1 p + c_2} \quad (21, 16)$$

Die während einer isovolumetrischen Phase einer Ventrikelkontraktion gemessene maximale Verkürzungsgeschwindigkeit V_{CEmax} wurde von verschiedenen Autoren als Kontraktilitätsparameter vorgeschlagen, da geringere Vordehnungsabhängigkeit wie bei V_{CE} vorhanden sein soll (12).

Bei isotonischer Kontraktion mit Afterload spiegelt die Verkürzungsgeschwindigkeit des Gesamtmuskels die Verkürzung der CE wider, da die gehobene Last und damit die Dehnung der SE konstant ist (isotonische Kontraktion). Wird die zu hebende Last größer, ergibt sich nach Sonnenblick eine langsamere Verkürzungsgeschwindigkeit (19).

Eine Erhöhung des Preloads hat eine Steigerung der maximalen isometrischen Kraft zur Folge. V_{max} entspricht dem Schnittpunkt mit der y-Achse und wurde durch Extrapolieren der Kurve ermittelt (vgl. Abb. III), da experimentell eine Kontraktion ohne Last nicht möglich war. Das ergab V_{max} bei der fiktiven Belastung 0 als weiteren Kontraktilitätsparameter, der diesem Kurvenschnittpunkt mit der x-Achse entspricht (vgl. Abb. III).

Da die Extrapolation für V_{max} erhebliche Schwierigkeiten macht, verwendet man auch einfachere empirisch gefundene Kontraktilitätsparameter.
So wird dp/dt_{max} = die maximale Geschwindigkeit der isometrischen Kraft bzw. des Druckanstieges als weitere Inotropiegröße herangezogen. Es besteht eine positive Korrelation gegenüber V_{CEmax} = größte gemessene Verkürzungsgeschwindigkeit in der isovolumetrischen Phase (12, 4). Eine völlige Vordehnungsunabhängigkeit wurde nicht nachgewiesen.

Eine Inotropiesteigerung wird also angezeigt durch Zunahme von V_{max}, V_{CEmax}, dp/dt_{max} und Q. T sinkt ab (12, 13).
Die Parameter HMV, SV, F oder LEDP eignen sich nicht zur Beurteilung des kontraktilen Zustandes, da starke periphere und wechselseitige Beeinflussung zu beobachten ist.

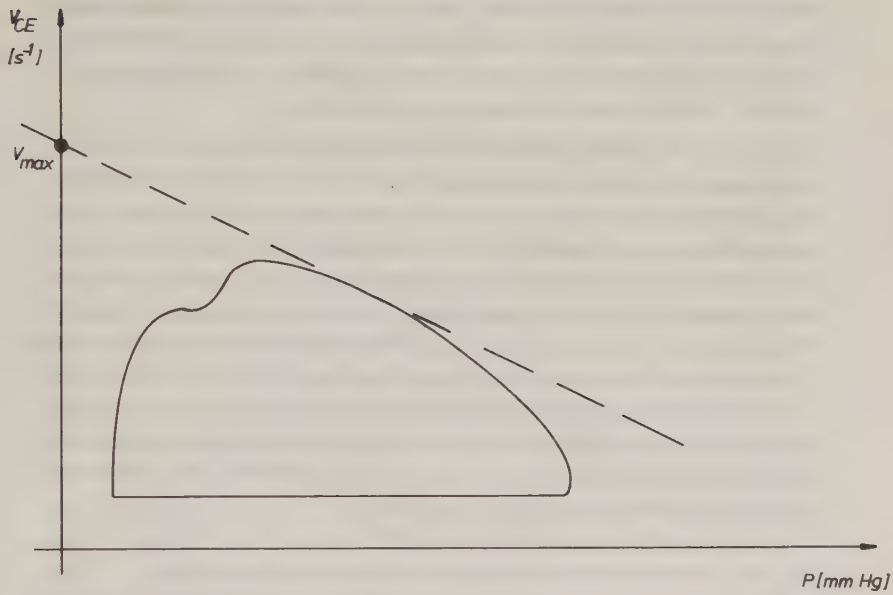


Abb. III: V_{max} wurde durch Extrapolieren der Kurve V_{CE} in Abhängigkeit des Druckes p dargestellt durch den Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse

2. Einfluß von Endotoxin auf die Kontraktilität des Herzens

Der Einfluß von Endotoxin auf die Kontraktilität des Herzmuskels wird bei verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich beurteilt. Einheitlich wird Endotoxin als ein makromolekulärer Phospholipid-Polysaccharid-Komplex definiert, für dessen Bildung gram-negative Bakterien verantwortlich sind. Das Endotoxin ist dabei vermutlich in der Zellwand der Bakterien lokalisiert und wird bei deren Zerstörung frei (15). Beim Hund ist das Bild des Endotoxinschocks, unabhängig davon, ob eine Escherichia coli - Suspension oder gereinigtes Coliendotoxin injiziert wird, identisch (22).

Endotoxin wurde verwendet, da es eher als die Bakterieämie imstande ist Symptome einer Sepsis zu erzeugen (14). Endotoxin kann neben den Symptomen des Schocks auch zu Leukopenie, Schwartzman-Phänomen u.ä. führen (2).

Über die Schockentstehung im allgemeinen stehen sich verschiedene Theorien gegenüber. Dies sind zum einen die Theorie der Auslösung durch überwiegend periphere Mechanismen, zum anderen die Theorie, die eine kardiale Funktionsminderung bereits im frühen Stadium postuliert (kardiale Theorie), und zum dritten eine sogenannte kardiotoxische Theorie mit Proklamation eines sogenannten "myocardial depressant factor" (19). Bezüglich des Mechanismus der Endotoxinwirkung bzw. des Entstehens eines Schocks unter Endotoxin besteht also letztlich noch Unklarheit. Es stehen sich die Ansicht einer direkten kardiotoxischen Wirkung des Endotoxin der Ansicht einer indirekten Wirkung gegenüber.

2.1 Keine direkte kardiotoxische Endotoxinwirkung

Von vielen Autoren wird eine direkte kardiotoxische Wirkung durch Endotoxin abgelehnt. Diese führen die myokardiale Dysfunktion auf starken Blutdruckabfall, der daraus resultierenden Minderung des Koronarflusses und daraus wieder mangelnde Energieversorgung des Herzens zurück. Hinshaw konnte bei künstlich aufrechterhaltenem PAO im Endotoxinschock keine Kontraktilitätsminderung nachweisen (9, 10). Die Ursache des PAO-Abfalles wurde vor allem im verminderten venösen Rückstrom durch Blutpooling in Leber und Splanchnikusgebiet gesehen.
Cavanagh (6) lehnt eine Herzbeteiligung nur in der frühen Phase des Schocks ab. Er postuliert drei Phasen beim Endotoxinschock:

a) In den ersten beiden Stunden einen deutlichen Abfall des venösen Rückstromes,
b) in den weiteren 2 - 4 Stunden die Intermediär- oder Katecholaminphase,
c) als dritte Phase das Stadium mit vermindertem sympathischen Einfluß.

Seiner Meinung nach sind die in der Spätphase auftretenden Veränderungen durch den Verlust der schützenden Einflüsse der Katecholamine bedingt.

2.2 Direkte kardiotoxische Endotoxinwirkung

Andere Autoren halten an einer direkten schädigenden Wirkung von Endotoxin auf den myokardialen Kontraktilitätszustand fest und stellen diesen Mechanismus vor den Blutdruckabfall. Eine Möglichkeit besteht in der direkten Wirkung des Endotoxins auf die Actomyosinfilamente durch Hinderung derer Interaktion (15).
Sardesai stellte außerdem eine Inhibition der Magnesium-aktivierbaren Actomyosin-ATPase durch Endotoxin fest.
Solis hat nach Endotoxininjektion ebenfalls einen Abfall des Systemblutdruckes festgestellt und auf ein Blutpooling zurückgeführt. Später wurde von ihm trotz künstlich aufrechterhaltenem PAO eine Kontraktilitätsminderung (ohne mangelnde Koronardurchblutung) nach Injektion von 5 mg/kg Endotoxin beim Hund gefunden (17).
Somit ist zum derzeitigen Zeitpunkt eine endgültige Aussage über die Endotoxinwirkung auf die Kontraktilität noch nicht möglich.

II. METHODIK

1. Versuchsaufbau

Zu den Versuchen standen 9 Bastardhunde mit einem Gewicht zwischen 20 und 30 kg zur Verfügung. Alle Messungen wurden am Ganztier durchgeführt, um möglichst physiologische Ergebnisse zu erhalten. Die Prämedikation erfolgte mit 30 mg Piritramid (Dipidolor^{R}, Fa. Jansen) und 1 mg Scopolamin. 30 min. später wurde die Narkose mit einem Thiobarbiturat (Trapanal^{R}, Fa. Byk) eingeleitet. Die Relaxation erfolgte mit Diallylnortoxiferrin (Alloferin^{R}, Fa. Roche) mit einer Dosis von 0,1 mg/kg, und es konnte nach Bedarf nachinjiziert werden. Das Oxydul-Sauerstoffgemisch des Narkosegases betrug 2 : 1. Das Gas wurde mittels Engström-Respirator über einen Endeotrachealtubus zugeführt (Atemfrequenz 16/min.). Der endexspiratorische Kohlenstoffdioxidgehalt (5-5, 5 Vol%) wurde mit einem Urasgerät (Fa. Hartmann und Braun) kontrolliert.
Nach diesen Vorbereitungen erfolgte eine Thorakotomie (Medisterniotomie).
Nach Heparinisierung mit Liquemin^{R} - Fa. Roche - (3 mg/kg Körpergewicht) wurden verschiedene Katheter und Meßköpfe plaziert.

a) Um die Aortenwurzel (zur Messung des Aortenflusses FAO) ein elektromagnetischer Flowkopf der Fa. Statham Nr. 62014 (18 mm) bzw. 62015 (20 mm).

b) Im Koronar-Bypass (zur Messung des Koronarflusses FCO) ein Flowkopf der Fa. Statham Nr. 620111 (4 mm).

c) Im linken Ventrikel
nach Incision im Apex und anschließender Vernähung (zur kontinuierlichen intraventrikulären Messung des linksventrikulären Druckes: PLV)
ein Katheter-Tip-Manometer (Mikro-Tip^{R} Pressure. Transducer der Fa. Millar, Houston, Texas) bzw. ein

Statham-Druckwandler (flüssigkeitsgefüllter Katheter Typ 23 D 6).

d) Ein Katheter in der Arteria und Vena femoralis zur Blutentnahme für biochemische Kontrollwerte: O_2 - Sättigung. PO_2, PCO_2, Hb, Laktat, Elektrolyte bzw. Zufuhr von Blut oder Dextran 6 %.

Im Operationsraum selbst befanden sich alle Geräte und Monitoren zur Signalerfassung und unmittelbaren Verlaufskontrolle. Die Signal- und Datenspeicherung sowie Weiterverarbeitung waren im Nebenraum möglich. Über einen Signalverteiler waren folgende Einheiten angeschlossen:

a) Zur Darstellung von PAO, PLV, dp/dt, EKG, FAO, FCO ein 8-Kanal-Oszilloskop der Fa. Hellige (Cardioscope). Damit konnte der Druckverlauf direkt kontrolliert und somit Störungen technischer Art am Versuchstier selbst, wie z.B. Katheterverstopfung, Lageveränderungen o.ä., direkt erkannt werden.

b) Mittels eines 6-Kanal-Thermoschreibers (Fa. Hellige) konnten die gemessenen Größen (s. oben) auch graphisch dargestellt werden.

c) Baumeier entwickelte eigens zur Beurteilung der momentanen Leistungsfähigkeit des Herzens einen Ventrikeldruckmonitor (4). Dieser Monitor brachte parallel folgende Kontraktilitätsparameter zur Anzeige:

$$PLV_{max},\ dp/dt_{max},\ T_{max},\ Q_{max},\ V_{CEmax},\ F.$$

d) V_{max} wurde durch manuelles Extrapolieren unter Zuhilfenahme eines 2-Kanal-Oszilloskops (10 MHz Storige-Oscilloscope T 912, Fa. Tektronik) ermittelt (vgl. Abb. III).

e) Die Flußsignale FAO und FCO wurden über einen Digitalcomputer (Digital Declab 11/40, Fa. Digital) sofort weiterverarbeitet, und zwar so, daß dieser Computer repräsentative Herzaktionen (nach Aufnahme der Meßwerte) such-

te und diese graphisch auf einem Display zur Darstellung brachte. Diese Werte konnten über ein Steuer- und Entscheidungsteil ausgewertet und abgespeichert werden. Weiterhin bestand aber die Möglichkeit, das Programm z.B. bei Fehlern medizinischer oder technischer Art, wie z.B. Extrasystolen, Bewegung am Versuchstier, oder mangels repräsentativer Aktionen zu unterbrechen.
Damit konnten aufgenommene Werte auch verworfen werden. Ausgedruckt wurden HMV, SV, CMV und F.

f) Ein 7-Kanal-Analogband-Magnetband (Data tape V 330 der Fa. CEC) diente zur Zwischenspeicherung. Wichtige Größen konnten damit jederzeit wieder abgerufen werden (Abb. IV).

2. Manipulationen

Die Versuche liefen in 2 Hauptgruppen und mehreren Untergruppen ab. In der 1. Hauptgruppe (Versuch 12-16) wurden mutmaßlich kontraktilitätssteigernde Theophyllinpräparate (ARL 57 und ARL 115) in der Dosierung 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg Körpergewicht intravenös injiziert. Es wurden je Versuch 4 Manipulationen in wechselnder Reihenfolge und Dosierung über eine Meßzeit von 30 min./Manipulation durchgeführt.

a) 1 mg/kg ARL 57
b) 2 mg/kg ARL 115
c) 2 mg/kg ARL 57
d) 1 mg/kg ARL 115

Meßwerte wurden zu den Zeiten 0 (Ausgangswert), 1, 3, 5, 10, 15 und 30 min. abgelesen. dabei ergab sich eine Versuchsdauer von etwas über 2 Stunden.

Die Versuche der 2. Hauptgruppe (Versuch 17 - 20) wurden dahingehend abgeändert, daß zuerst eine langsame intravenöse Injektion von Endotoxin (Lipopolysaccharide W.E. coli 0127: B_8 DiFco Laboratories, Detroit Mich. USA) mit der Dosierung 1,5 bzw. 3 mg/kg Körpergewicht erfolgte und dann mit der Durch-

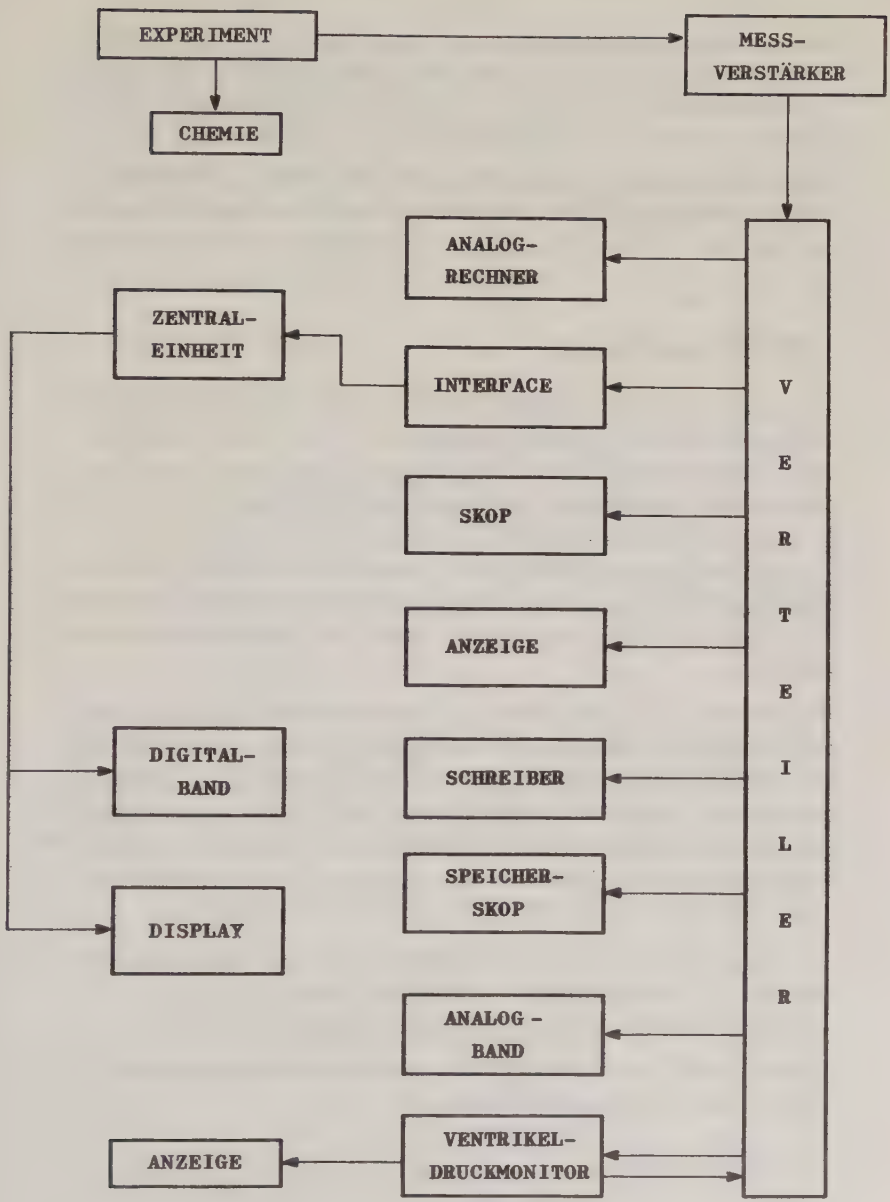


Abb. IV: Schema der Versuchsanlage

führung der Manipulationen wie in Versuch 12 - 16 begonnen wurde. Die Meßwerte nach Endotoxingabe wurden zu den Zeiten 0 (Ausgangswert), 15, 30, 45 und 60 min. abgenommen. Die übrigen Meßwerte nach ARL-Gabe wie bei Versuch 12 - 16.

Nach Abschluß des Versuches wurden die Versuchstiere mit T 61 (Fa. Hoechst) getötet. Abschließend wurde das Feuchtgewicht des linken Ventrikels bestimmt.

3. Meßwertverarbeitung

Die Kontraktilitätsparameter wurden zum größten Teil dem elektronischen Ventrikeldruckrechner bzw. einem Monitor abgenommen. Dabei ist das einzige Eingangssignal der vom Analogband abgenommene linksventrikuläre Druck (PLV). Alle so aus dem intraventrikulären Druck ermittelten Kontraktilitätsparameter werden somit parallel ausgegeben und sind, da sie alle dem gleichen Ausgangswert zugeordnet sind (PLV), gut miteinander korreliert und somit gut gegeneinander abwägbar.

Um Störungen des PLV, wie z.B. Schleuderzacken (durch Ausschlagen eines Katheters), vermeiden zu können, konnten mittels eines eingebauten Stop-Schalters Werte einer ruhigen Phase kurz eingefroren werden und waren somit besser beurteilbar. Um Störeinflüsse der Atmung auszuschalten, war eine Triggerung dahingehend möglich, daß nur Herzaktionen aus einer bestimmten Atmungsphase ausgewertet werden.

Des weiteren enthielt das Gerät Filter, um Brummschleifen und andere Störeinflüsse verringern zu können (4).
Folgende phasische Größen wurden ausgegeben:

a) Eine Größe proportional der Verkürzungsgeschwindigkeit des Herzmuskelpräparates

$$V_{CE} = \frac{1}{p} \cdot \frac{dp}{dt}$$

b) Die kontinuierliche Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt

c) Das von der Recheneinheit aufbereitete Signal p (t) mit einer wählbaren Verstärkung V = p (t).

Des weiteren werden aus jeder Herzaktion folgende Parameter berechnet, die dann auf einem Zeigerinstrument zur Anzeige gebracht werden:

1) Druckmaximum im linken Ventrikel P_{max} [mm Hg]

2) Maximum von V_{CE} V_{CEmax} [sec^{-1}]

3) Maximum der Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} [$\frac{mm\ Hg}{sec}$]

4) Zeitdauer von Beginn der Kontraktilität bis zum Erreichen von dp/dt_{max} T_{max} [ms]

5) Die sogenannte inotrope Größe $Q = \frac{dp/dt_{max}}{T_{max}}$ [$\frac{mm\ Hg}{sec^2}$]

6) Die Herzfrequenz F [$min.^{-1}$]

Da der Parameter V_{max} (= maximale Verkürzungsgeschwindigkeit bei fiktiver Belastung 0) weitgehend vom LEDP unabhängig ist, wurde V_{CE} über p (t) oszillographisch dargestellt und extrapoliert, um V_{max} zu erhalten (vgl. Abb. III). Der LEDP wurde gleichfalls nach oszillographischer Darstellung des PLV zum Zeitpunkt der 1/2 R-Zacke im EKG abgelesen (vgl. Abb. V).

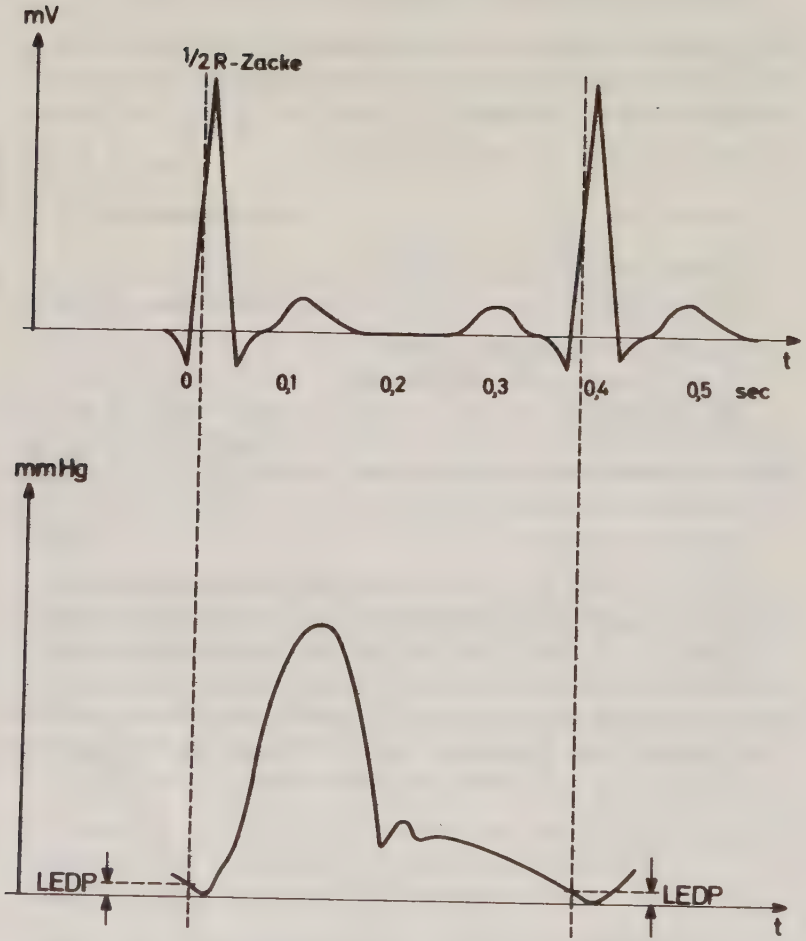


Abb. V: Der LEDP wurde zum Zeitpunkt 1/2 R-Zacke im EKG auf der entsprechenden Druckkurve abgelesen

III. ERGEBNISSE

In den Versuchen 12 - 16 zeigt sich nach Gabe der Theophyllinpräparate ARL 57 bzw. ARL 115 ein deutlicher Anstieg des Parameters Q nach bereits 1 Minute. Im Verlauf des Versuches (30 min.) trat ein langsamer Abfall ein, und gegen Ende lag der Wert knapp über dem Ausgangswert (vgl. Tab. 1).

Der Parameter T zeigt einen deutlichen Abfall ebenfalls nach bereits 1 Minute und steigt dann im Verlauf des Versuches wieder deutlich an (vgl. Tab. 1).

Bei den Versuchen 17 - 20 (Endotoxinversuche) treten bei beiden Parametern in der Endotoxinphase nur unwesentliche Änderungen auf. Nach Theophyllingabe jedoch tritt wie bei Versuch 12 - 16 ein deutlicher Anstieg für Q und ein ebenso deutlicher Abfall für T ein. Beide Parameter erreichten auch in dieser Reihe gegen Ende der Versuche nahezu wieder den Ausgangswert (vgl. Tab. 2).

Die mitbetrachteten Parameter P_{max}, dp/dt_{max}, V_{CEmax} und V_{max} zeigten in Versuch 12 - 16 ein ähnliches Verhalten; in den Versuchen 17 - 20 jedoch findet sich zu nahezu allen Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zu den Werten in Versuch 12 - 16.

Nach der Beobachtung der gemessenen Werte während der Versuche schien Endotoxin die Kontraktilitätsparameter nicht, ARL 57 bzw. 115 jedoch die Parameter Q und T zum Positiven hin zu verändern. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gabe von 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg ARL 57 oder 115 war nicht aufgefallen und sollte durch statistische Vergleiche ausgeschlossen oder evtl. nachgewiesen werden. Das Zusammenfassen der Kollektive wäre zur Erreichung einer größeren Fallzahl für die einzelnen Meßzeitpunkte nötig.

Tabelle 1: Versuche 12 - 16

Zeit min.		Ausgangswert	ARL-Phase 1	3	5	10	15	30
$Q\left[\frac{mm\ Hg}{sec^2}\right]$	absolut	1,12	2,04	2,02	1,67	1,46	1,39	1,23
	relativ %	100	187,28	183,75	148,58	132,66	124,57	111,27
T_{max} [ms]	absolut	25,56	21,11	20,44	23,33	22,56	22,89	23,33
	relativ %	100	81,37	79,95	88,64	86,91	97,04	95,21

Tabelle 2: Versuche 17 - 20

Zeit min.		Ausgangswert	Endotoxinphase 15	30	45	60	Ausgangswert	ARL-Phase 1	3	5	10	15	30
$Q\left[\frac{mm\ Hg}{sec^2}\right]$	abs.	1,24	0,91	0,91	0,78	0,73	0,72	1,73	1,49	1,37	1,04	0,98	0,85
	rel. %	100	75,7	73,77	65,29	58,57	100	247,88	213,49	197,77	149,71	137,77	121,59
T_{max} [ms]	abs.	18	15	15,5	18	20	18,92	13,85	15,08	14,54	14,0	15,23	15,96
	rel. %	100	81,67	85,83	100	120	100	75,4	82,07	77,89	74	81,55	85,97

1. Vergleich Versuch 12 - 16 mit Versuch 17 - 20 vom ersten Aspekt her

Vergleicht man die Mittelwerte von ARL 57 und ARL 115, unabhängig davon, ob 1 mg oder 2 mg gegeben wurden, erhält man im T-Test für Paardifferenzen bei den Versuchen 12 - 16 lediglich für T = 3 min. einen signifikanten Unterschied.

Bei den Versuchen 17 - 20 zeigt kein Wert von T oder Q einen signifikanten Unterschied im T-Test. Abb. VI zeigt die Parameter Q und T in zeitlicher Abhängigkeit nach ARL 57 bzw. ARL 115 Injektion. Ein Unterschied in der Wirkung dieser beiden Präparate auf die Parameter schien nicht gegeben zu sein.

2. Vergleich ARL 57 und ARL 115

Vergleicht man die Wirkung von 1 mg/kg ARL 57 oder 115 mit 2 mg/kg ARL 57 oder 115, findet man im Versuch 12 - 16 im T-Test lediglich bei dem 1 min.-Wert einen signifikanten Unterschied für Q. Im Versuch 17 - 20 ist kein Wert für Q oder T signifikant unterschiedlich.

Abb. VII zeigt die Kurven der Kontraktilitätsparameter Q und T für verschiedene Dosierungen von ARL 57 und ARL 115. Auch hier weisen die Kurven große Ähnlichkeit auf.
Eine Trennung der Kollektive schien also sowohl in ARL 57 und 115 bzw. 1 mg und 2 mg/kg nicht gerechtfertigt.

3. Unterschiede zwischen erster und letzter Manipulation wegen eines evtl. Wirkungsunterschiedes

Während der Versuche war aufgefallen, daß sowohl die Ausgangswerte für die verschiedenen Manipulationen als auch die Maximalwerte der einzelnen Meßparameter gegen Ende der Versuche deutlich niedriger lagen als zu Beginn. Einige Versuche mußten sogar vorzeitig abgebrochen werden, da am Versuchstier starke kardiale Veränderungen auftraten oder das Tier sogar vor dem geplanten Versuchsende verstarb (Versuch 15, 18, 19).

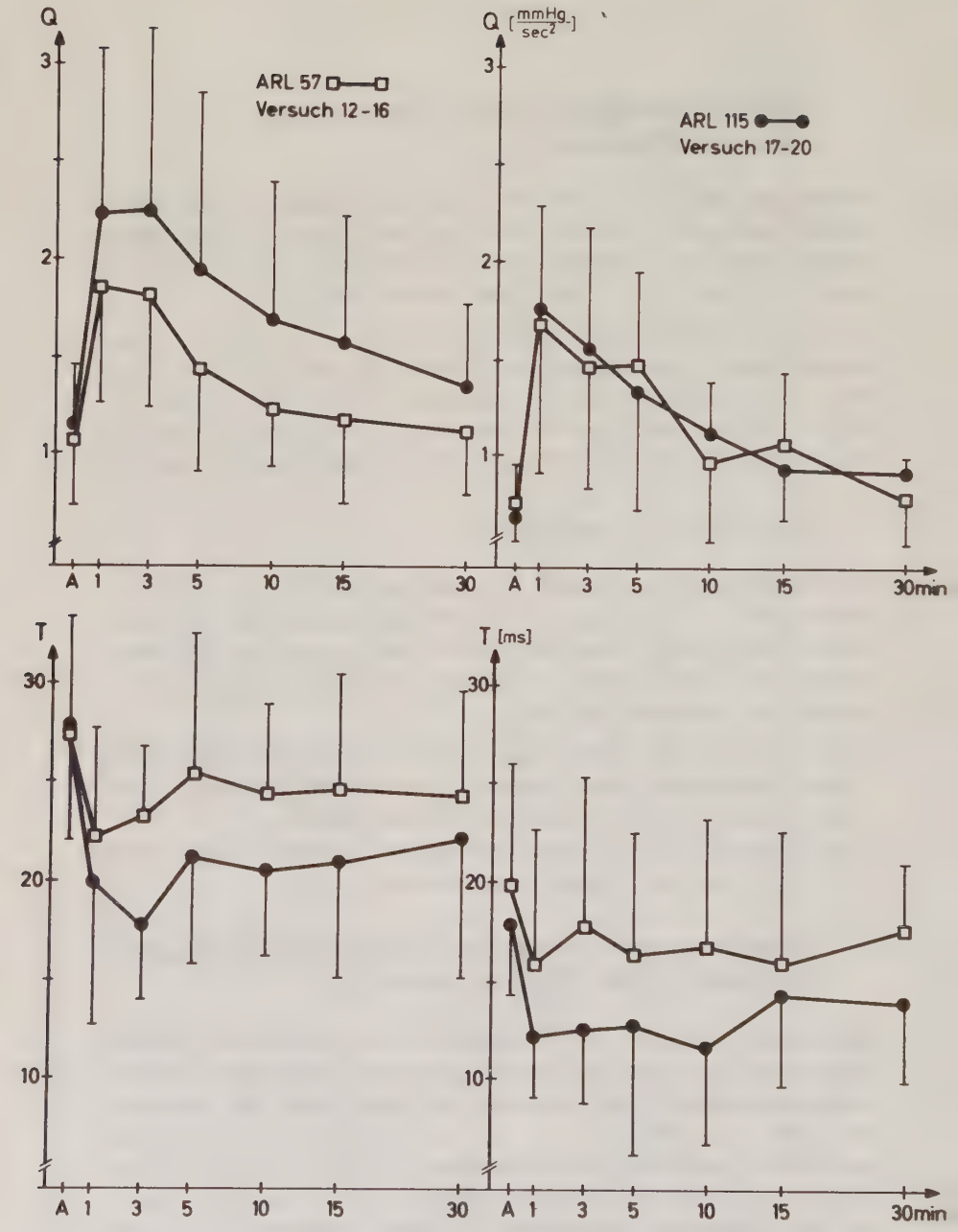


Abb. VI: Q und T nach Injektion von ARL 57 bzw. ARL 115

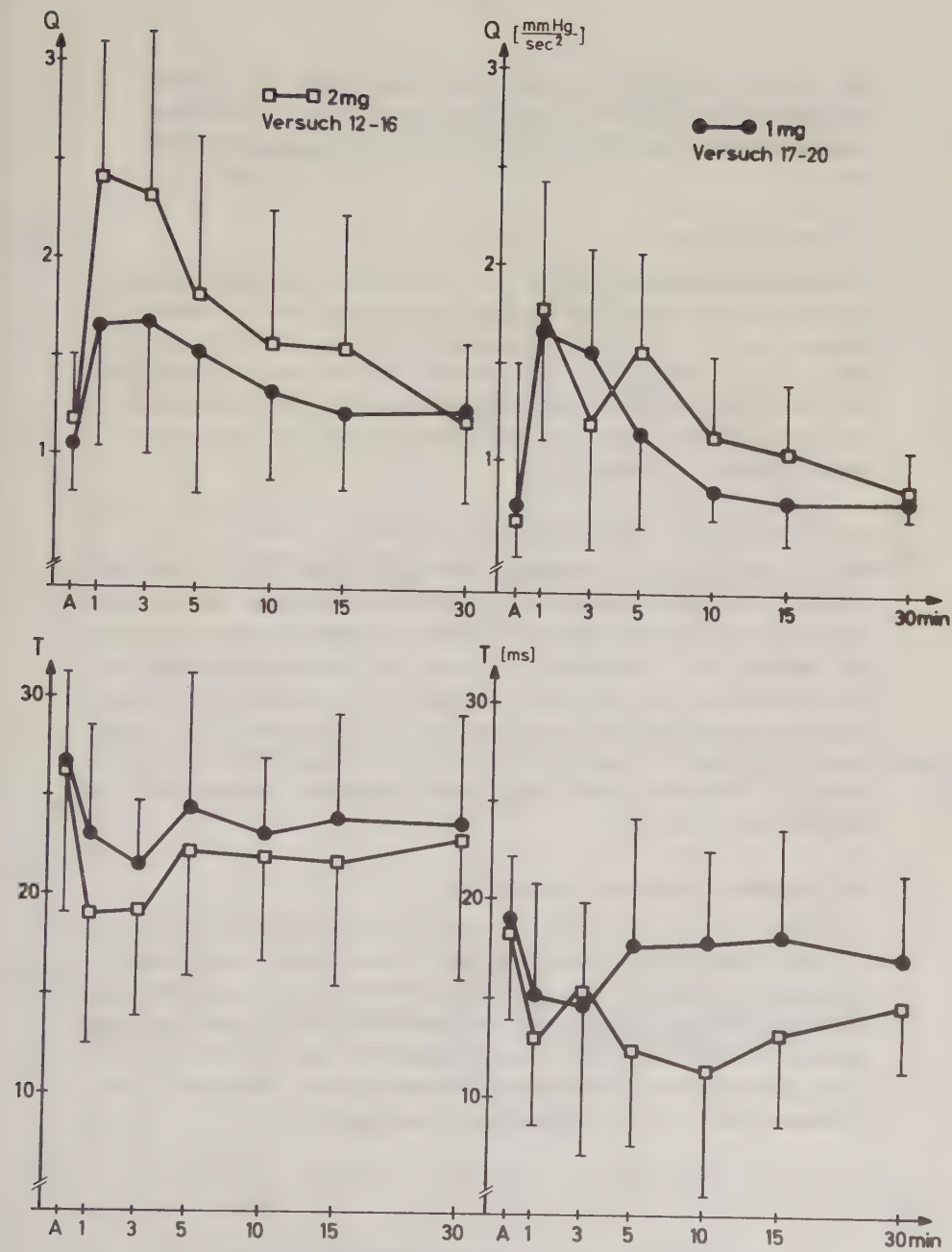


Abb. VII: Q und T nach Injektion von ARL 57 oder 115
1 mg/kg bzw. 2 mg/kg

Bei diesen Versuchen konnten gegen Ende keine verwertbaren Kontraktilitätsparameter mehr gefunden werden. Aus diesem Grunde gingen diese Manipulationen nicht in die Statistik ein.

3.1 Absolutwerte

Um die Wirkungsunterschiede der Theophyllinpräparate während der ersten bzw. letzten Manipulation beurteilen zu können, wurden nun die einzelnen Manipulationen untereinander verglichen. Zuerst anhand der Absolutwerte. Dabei zeigte sich, daß die Werte der letzten Manipulation gegenüber der ersten nur leicht niedriger lagen. Es wurden im T-Test nur vereinzelt Signifikanzen festgestellt.

3.2 Relativwerte (Ausgangswert = 100 %)

Um vom Ausgangswert unabhängig zu sein, wurde dieser nun 100 % gesetzt, und wir bestimmten die relative Änderung der Meßgrößen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Prozent. Auch da lagen die Kurven der 4. Manipulation meist nur gering niedriger als die der ersten Manipulation. Anhand des T-Testes für Paardifferenzen wurde bei den Versuchen 12 - 16 lediglich eine Signifikanz für Q beim 1 min.-Wert ($p = 0{,}05$) festgestellt. Im Versuch 17 - 20 konnte keine Signifikanz gefunden werden (Abb. VIII: Kurven für Q und T).

3.3 Zusammenfassung der Kollektive

Da sowohl bei den Absolut- als auch bei den Relativwerten nur geringe Signifikanz vorhanden war, schien eine Trennung der einzelnen Manipulationen in Abhängigkeit von der Applikationsreihenfolge nicht nötig. Es muß aber an dieser Stelle nochmals bemerkt werden, daß nur diese Manipulationen, bei denen noch eine ausreichende Herz-Kreislauf-Funktion der Versuchstiere vorhanden war, in die Berechnung eingingen.

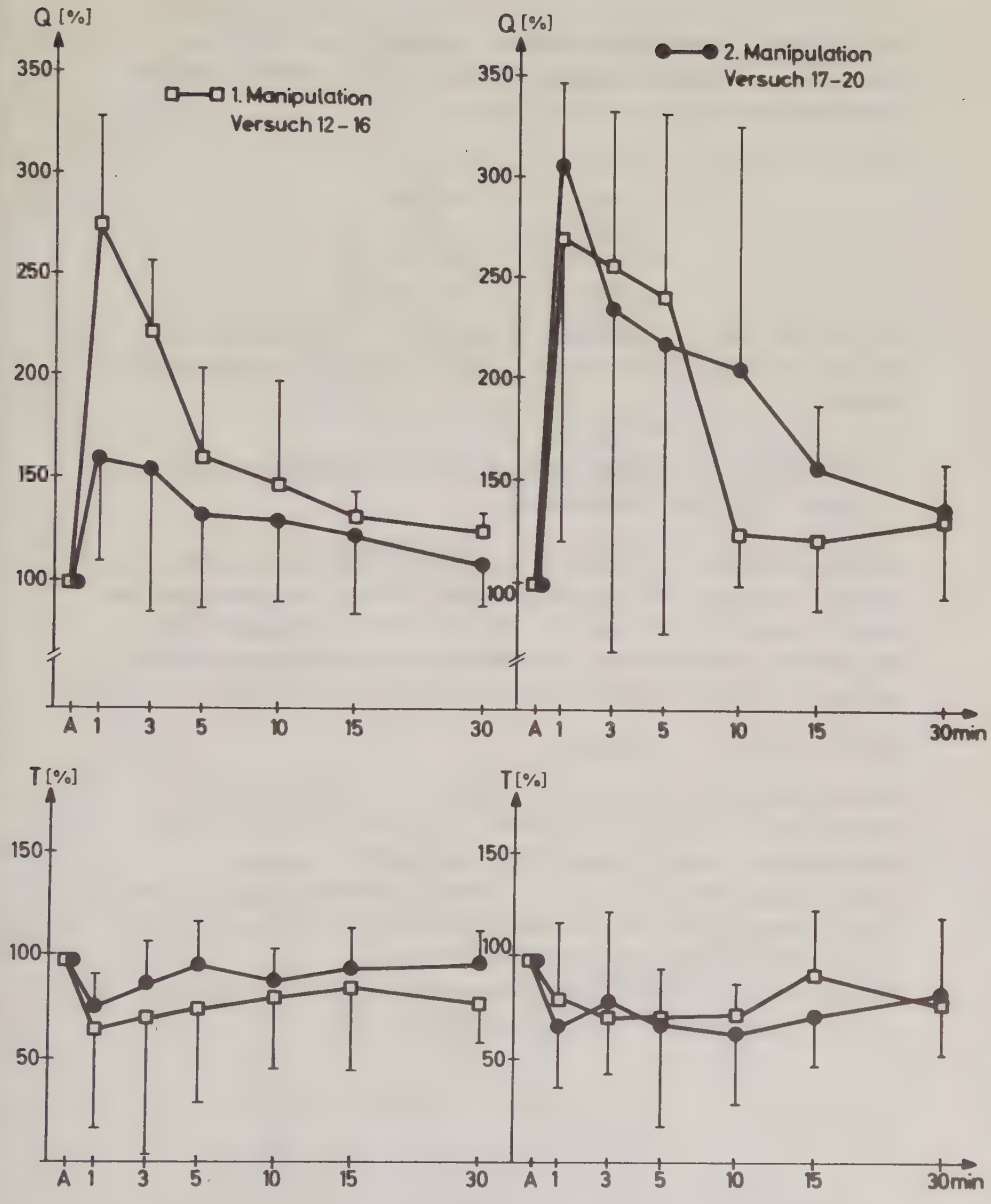


Abb. VIII: Q und T bei Vergleich der ersten Manipulation mit der vierten Manipulation

Aus diesem Grund konnten 5 Manipulationen nicht berücksichtigt werden, da das Versuchstier entweder verstarb oder starke EKG-Veränderungen wie Extrasystolen, Kammerflimmern oder ähnliches zu beobachten waren.

Somit konnten alle Manipulationen

a) ARL 57, 1 mg/kg
b) ARL 57, 2 mg/kg
c) ARL 115, 1 mg/kg
d) ARL 115, 2 mg/kg

ungeachtet ihrer Dosierung und Stelle der Applikation im Versuch zu einem ausreichend großen Kollektiv zusammengefaßt werden.

4. Unterschied zwischen Versuch 12 - 16 (Endotoxin-frei) und 17 - 20 (mit Endotoxin)

Anhand des T-Testes sollte nun noch festgestellt werden, ob sich die während des Versuchs registrierten Unterschiede zwischen Versuch 12 - 16 und 17 - 20 auch objektivieren lassen. Aus diesem Grunde wurden die Mittelwerte der Parameter der Versuche 17 - 20 zu identischen Zeitpunkten verglichen.

Dabei ergab sich folgendes:

In den Versuchen 17 - 20 waren alle 7 Werte für T hochsignifikant, für Q 4 Werte hoch- und 2 Werte signifikant verschieden. Auch die anderen Kontraktilitätsparameter zeigten beim Vergleich dieser beiden Versuchsgruppen hochsignifikante Unterschiede. Somit bilden die Versuche 12 - 16 und 17 - 20 zwei verschiedene Kollektive.
Abb. IX zeigt die Werte der Parameter Q und T der Versuche 12 - 16, verglichen mit den Versuchen 17 - 20.

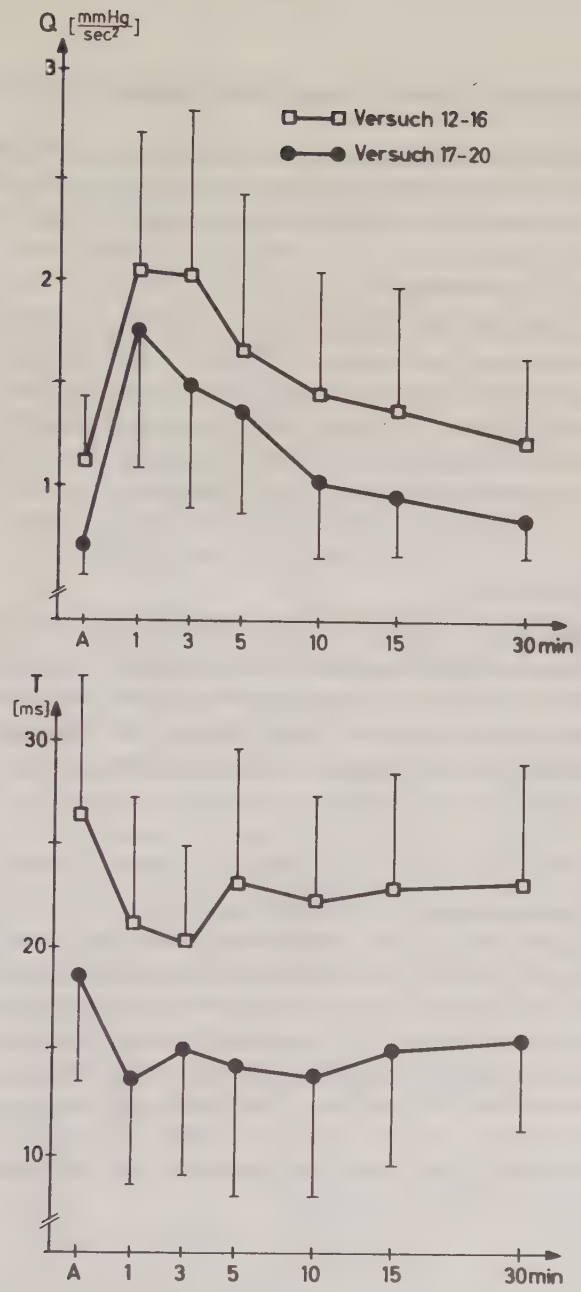


Abb. IX: Q und T im Vergleich der Werte der Versuche 12 - 16 mit den Werten der Versuche 17 - 20

5. Kontraktilität nach Endotoxininjektion

Die Kontraktilitätsminderung durch Endotoxin in den Versuchen 17 - 20 sollte im folgenden nachgewiesen werden (die Aufzeichnungsdauer nach der Endotoxin-Kurzinfusion betrug 1 Stunde).

5.1 Absolute Mittelwerte

Im T-Test für Paardifferenzen wurden die Absolut-Mittelwerte vor Endotoxingabe den Werten 15, 30, 45 und 60 min. nach Endotoxin-Infusion gegenübergestellt. Dabei ergab sich lediglich beim Wert für Q 30 min. bei den Absolutwerten ein signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich kein Anstieg des Parameters Q und kein Abfall des Parameters T nach Endotoxin-Gabe.

5.2 Relativwerte

Jetzt wurden alle Meßwerte relativiert. Damit erhielten wir die Abweichung vom Ausgangswert in Prozent. Im Test für Paardifferenzen ergab sich lediglich für Q = 45 und 60 min. ein signifikanter Unterschied. Auch daraus läßt sich eine kontraktilitätsmindernde Wirkung für Endotoxin anhand der Parameter Q und T nicht nachweisen.

5.3 Bewirkt Endotoxin eine Kontraktilitätsminderung?

Da die beiden Kontraktilitätsparameter Q und T als vom Füllungszustand des Herzens unabhängig postuliert sind, also von den durch Endotoxin verursachten peripheren Veränderungen nicht beeinflußt werden, kann man in diesem Fall eine Veränderung der Kontraktilität anhand dieser beiden Parameter wohl am besten beurteilen. Man muß also eine direkte Endotoxinwirkung auf das Herz und somit auf die Kontraktilität in Zweifel stellen. Das signifikante Absinken der anderen Parameter wird also doch zum Teil auf periphere Einflüsse zurückzuführen sein.

6. Kontraktilitäts-Beeinflussung durch ARL 57 bzw. 115

Um eine Beeinflussung der Kontraktilität durch ARL 57 bzw. 115 feststellen zu können, wurden jetzt die Werte vor und nach ARL 57 bzw. 115-Gabe zu den Zeiten 1, 3, 5, 10, 15 und 30 Minuten miteinander verglichen. Als Ausgangswert wurde dabei der Wert nach dem Endotoxinversuch genommen.
Dabei fand sich im T-Test für Paardifferenzen in den Versuchen 17 - 20 folgendes Ergebnis:

Nach ARL-Gabe trat eine signifikante Erhöhung aller Kontraktilitätsparameter auch bei Q und T ein. Bei Q zu allen Meßpunkten, bei T lediglich beim Meßzeitpunkt 30 min. nicht. Somit war bei den Versuchen 17 - 20 eine deutliche kontraktilitätssteigernde Wirkung von ARL 57 bzw. 115 anhand der Parameter Q und T nachweisbar (vgl. Abb. X).

6.1 Vergleich der ARL-Wirkung von Versuch 12 - 16 mit 17 - 20

Im Test für Paardifferenzen zeigten die Relativwerte auch in den Versuchen 12 - 16 eine signifikante Erhöhung von Q und T zu allen Meßzeitpunkten, außer bei Q = 30 min. (vgl. Abb. XI).

Es ist also eine positiv inotrope Wirkung sowohl nach Endotoxin als auch ohne Endotoxin über die gesamte Versuchsdauer, bezogen auf die Parameter Q und T, für ARL nachweisbar.

Beim Vergleich der Absolutwerte wurde das gleiche Ergebnis erzielt. Alle Werte waren hochsignifikant unterschiedlich, außer Q = 10 min. und 15 min., die nur signifikant unterschiedlich waren. Der 30 min.-Wert zeigt keine Signifikanz (vgl. Abb. XII).
Also trat auch bei den Absolutwerten in beiden Fällen (sowohl ohne als auch mit Endotoxin) eine deutliche Kontraktilitätssteigerung nach ARL-Gabe ein.

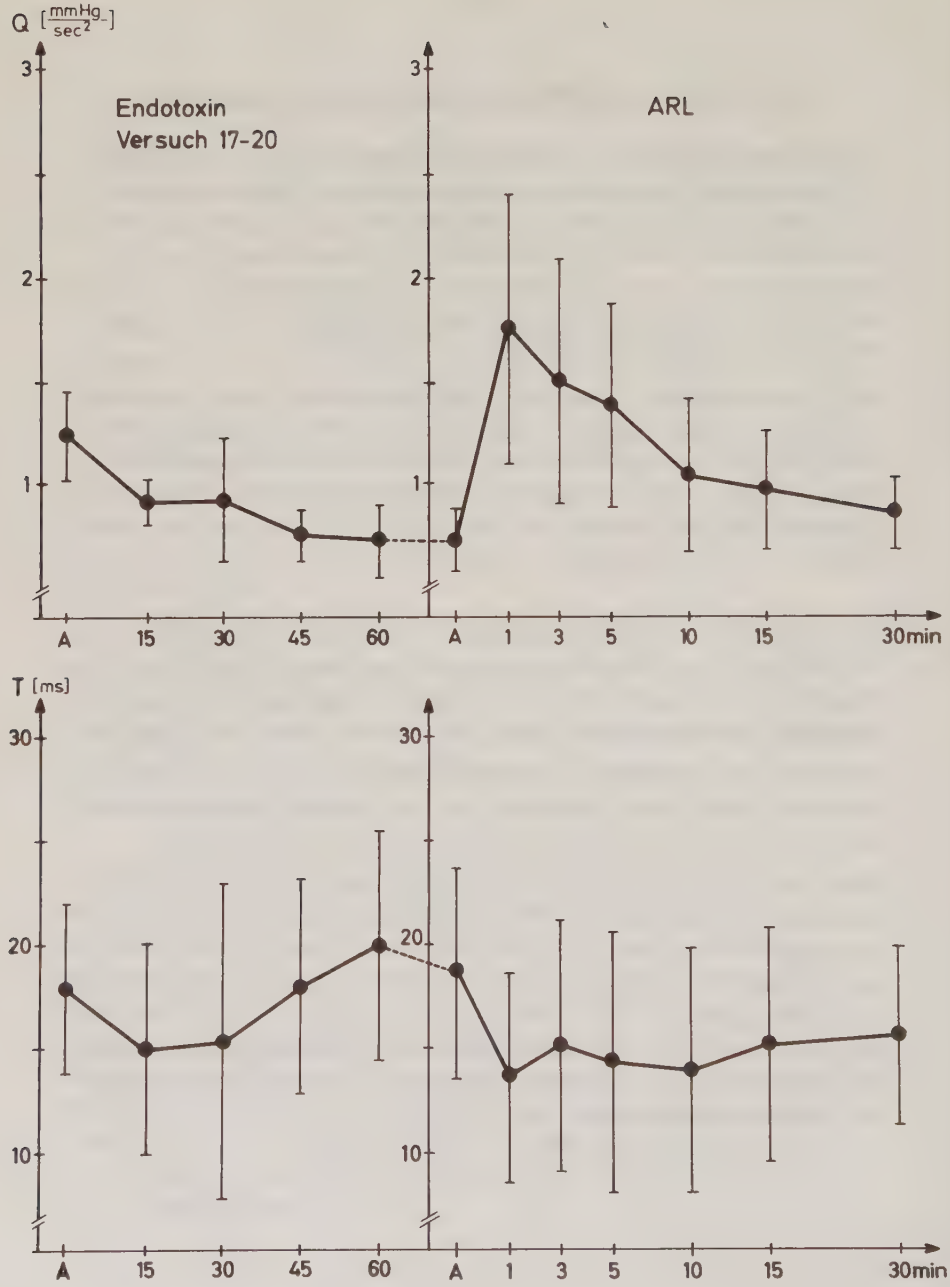


Abb. X: Verhalten von Q und T in den Versuchen 17 - 20 mit Endotoxin

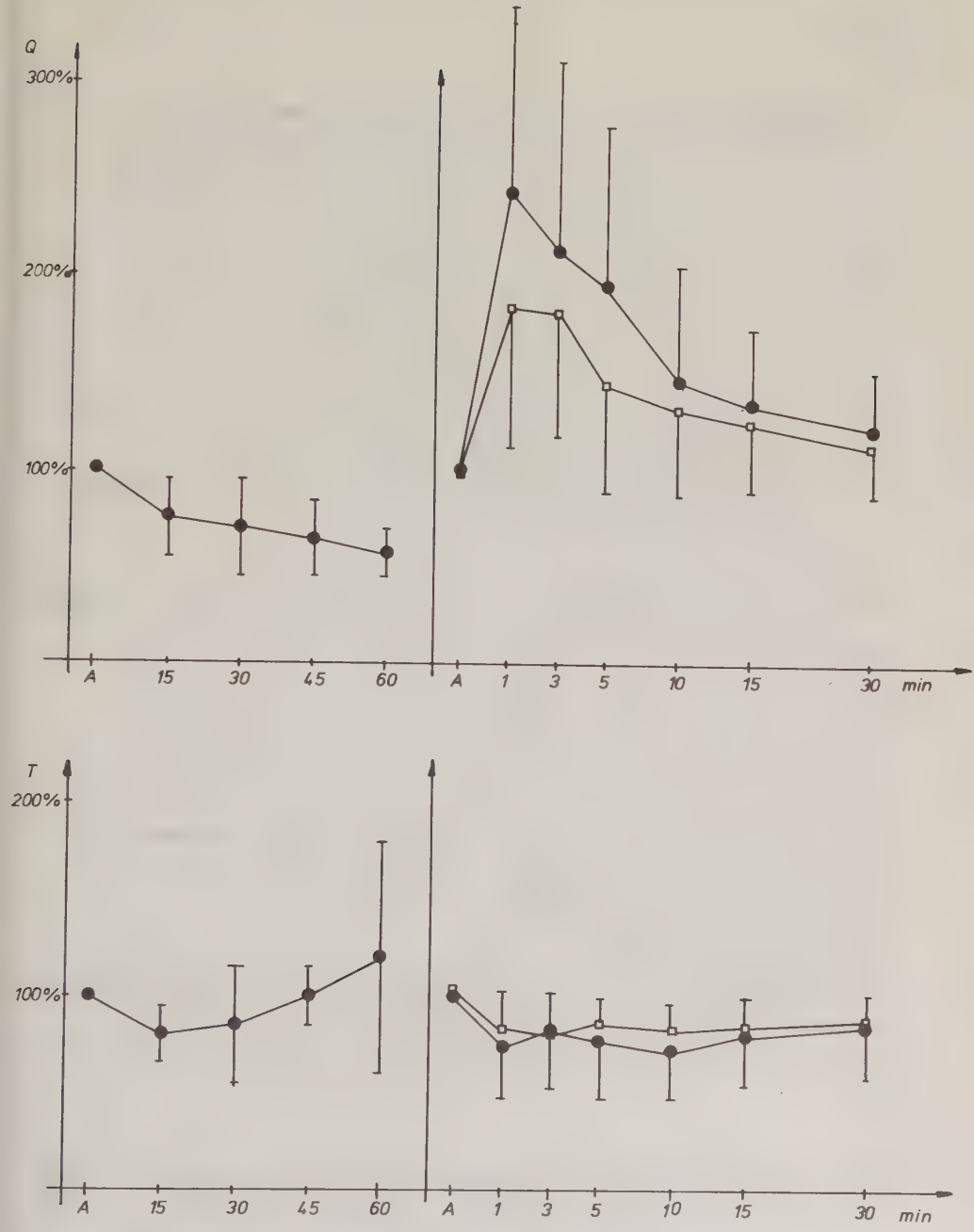


Abb. XI: Relativwerte von Q und T nach Endotoxingabe und anschließender ARL-Injektion der Versuche 12 - 16 und 17 - 20

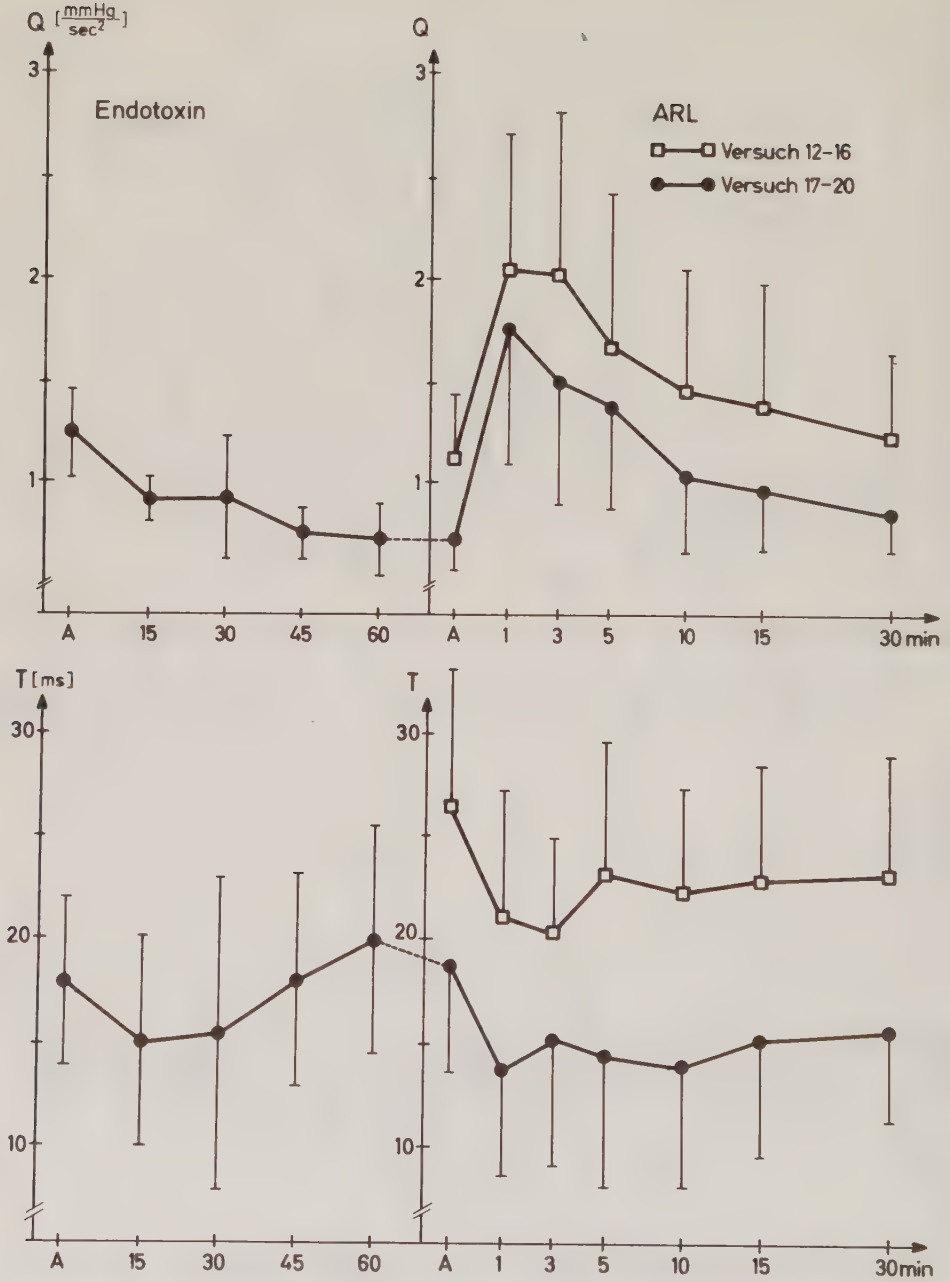


Abb. XII: Absolutwerte von Q und T nach Endotoxingabe und anschließender ARL-Injektion bei den Versuchen 12 - 16 und 17 - 20

6.2 Allgemeiner Vergleich des Versuchs 12 - 16 mit Versuch 17 - 20 anhand der Kontraktilitätsparameter

Im allgemeinen Vergleich fiel folgendes auf:

Bei nahezu identischem qualitativen Kurvenverlauf liegen die Absolutwerte der Versuche 12 - 16 höher als die der Versuche 17 - 20. Des weiteren ist sicher von Interesse, daß der nach Endotoxinämie gemessene P_{max} nach ARL-Gabe eine deutliche Steigerung erfuhr. Bei den Versuchen 12 - 16 blieb eine solche aus. Das weist auf ein Absinken des P_{max} nach Endotoxin hin, was wiederum die P_{max}-abhängigen Kontraktilitätsparameter beeinflußt (siehe Abschnitt III. 5.3). Aus Vorstehendem kann dann, betrachtet an den Kontraktilitätsparametern T und Q, konstatiert werden, daß ARL eine kontraktilitätssteigernde Wirkung hat, die sich, gemessen an den Kontraktilitätsparametern Q und T, praktisch über 30 min. hinzieht. Die direkte Kontraktilitätsminderung durch Endotoxin wird allerdings stark in Frage gestellt. Auffallend ist, wie schon erwähnt, eine deutliche Steigerung der Kontraktilität, betrachtet an den Parametern Q und T nach Endotoxinämie. Auffallend war noch, daß HMV und SV keine Veränderung im Sinne der Kontraktilitätsparameter zeigten; während die Kontraktilität (gemessen an T und Q) deutlich über 30 min. lang zunahm, zeigten HMV und SV nur jeweils kurzen Anstieg und fielen dann sogar gegen 15 und 30 min.-Wert häufig unter den Ausgangswert ab. Inwieweit Veränderungen in der Peripherie darauf Einfluß hatten, kann in diesem Rahmen nicht ausreichend beurteilt werden. Zu erwähnen wäre an dieser Stelle, daß während der Versuche versucht wurde, ein starkes Versacken von Flüssigkeit in der Peripherie durch Gabe von Dextran bzw. Vollblutkonserven zu kompensieren. Eine deutliche Frequenzsteigerung während der Versuche konnte nicht festgestellt werden.

IV. DISKUSSION

1. Messung der Kontraktilitätsparameter

Die Anwendung der Kontraktilitätsparameter an sich ist grundsätzlich problematisch. Bei den Muskelmodellen wurden vereinfachte Verhältnisse angenommen;

a) direkte anatomische Korrelate der CE, SE und PE sind nicht nachgewiesen,

b) es ist nicht sicher, ob das fiktive SE tatsächlich die Charakteristika einer Feder zeigt,

c) es ist fraglich, ob die vom Papillarmuskel übernommenen Konstanen den Verhältnissen am gesamten Myokard gerecht werden,

d) da Druckwerte statt Wandspannung eingesetzt werden, müßte eine regelmäßige Geometrie des Ventrikels gegeben sein,

e) die Berechnung des Kontraktilitätsindizes beruht auf einer intrakardialen Messung, es können aber periphere Regulationsmechanismen zur Veränderung hämodynamischer Parameter führen.

So werden z.B. Druck, HMV, SV u.a. durch extrakardiale Faktoren wie Gefäßtonus, Blutmenge usw. beeinflußt (13, 12).

Anders sieht es allerdings bei den Parametern Q und T aus, die ja vom Füllungszustand des Herzens und somit auch von peripher abhängigen Druckveränderungen weitgehend unabhängig sind und somit als Kontraktilitätsparameter sicher gut geeignet sind.

2. Endotoxin und Kontraktilität

Die hämodynamischen Auswirkungen der Endotoxininjektion sind zum Teil abhängig von der Erregeart. Bei dieser Studie wurde nur E. coli - Endotoxin verwendet. Dabei ergibt sich bei einmaliger Injektion praktisch das Terminalstadium des Endotoxinschocks. Wir haben dieses Modell wegen seiner Einfachheit gewählt, um die Effektivität von Pharmaka zu testen. In der der Therapie zugänglichen Phase des Schocks (mit hohem Katecholaminspiegel) besteht ein hyperkinetisches Syndrom mit hohem HMV, SV und F-Werten, bei niedrigem Blutdruck (11).

In der Bewertung des Endotoxinschocks traten Diskrepanzen zwischen den einzelnen Autoren auf, die durch die verschiedenen Faktoren bedingt sein können:

Verminderter Koronarfluß, verminderter Output, daraus resultierende cerebrale Hypoxie mit wiederum daraus resultierender nervaler Dysfunktion, toxische Effekte und veränderter Metabolismus. Diese verschiedenen möglichen Faktoren sind in einem Modell praktisch nicht zu erfassen und können aus diesem Grund in ihrer wechselseitigen Beeinflussung nur unzureichend beurteilt werden (9).

Die von uns durchgeführten Versuche waren ebenfalls nicht geeignet, auf diese Fragen eine Lösung zu finden. Die Betrachtung der beiden druckunabhängigen Parameter Q und T läßt aber doch eine Aussage über die Wirkung von Endotoxin auf die Kontraktilität zu. Nach unseren Versuchen wirkt Endotoxin also nicht direkt auf die Kontraktilität. Der Parameter Q zeigt zwar geringfügige, zur Kontraktilitätsminderung hingehende Veränderungen, ist aber zum Teil noch druckabhängig. Da der Druck durch periphere Mechanismen sinkt, erklärt sich auch die leichte Reaktion von Q.

Der druckunabhängige Parameter T jedoch zeigt keine Veränderung nach Endotoxingabe. Daraus kann geschlossen werden, daß die druckabhängigen Kontraktilitätsparameter sich sekundär durch Endotoxin bewirkten Druckabfall ändern, eine direkte Endotoxinwirkung auf die Kontraktilität aber nicht stattfindet.

3. Sind die gewonnenen Ergebnisse repräsentativ? Vergleich mit der Literatur

Betrachtet man die Theophyllinpräparate ARL 57 bzw. 115, so findet man in jedem Fall für alle Parameter eine kontraktilitätssteigernde Wirkung und kann daraus auf eine direkte myokardiale Wirkung der Präparate schließen.

Die stärkere Wirkung der Theophyllinpräparate nach Endotoxinschock wurde bereits in der Literatur beschrieben (17). Für die genaue Beurteilung der direkten Endotoxinwirkung auf das Myokard müßte ein Modell geschaffen werden, bei dem es möglich ist, extrakardiale Endotoxinwirkungen auszuschalten. Eine wesentliche Verfälschung der Meßwerte durch Narkose und Thorakotomie halten wir für nicht gegeben. Mit dem oben erwähnten Modell läßt sich sicher anhand der verschiedenen Kontraktilitätsparameter eine genauere Bewertung der Endotoxinwirkung auf das Myokard erzielen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es sollte mit Hilfe der sogenannten Kontraktilitätsparameter (hier im speziellen Fall Q und T) die Leistungsfähigkeit des Herzens beurteilt werden. Dazu wurden an 9 Bastardhunden die Wirkung von Endotoxin und zweier Theophyllin-Präparate - ARL 57 bzw. 115 - auf die Parameter Q und T, am Rande außerdem P_{max}, F, HMV und SV betrachtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen Injektion von ARL 57 und 115 zu 1 mg oder 2 mg/kg war nicht feststellbar. Eine Abhängigkeit der Wirkung von der Applikationsreihenfolge war ebenfalls nicht feststellbar. Allerdings bildeten die Versuche 12 - 16 (ohne Endotoxin) und 17 - 20 (mit Endotoxin) zwei verschiedene Kollektive.
Die Parameter Q und T waren zwar durch Endotoxin nicht direkt beeinflußbar, es erfolgte aber eine deutlichere Steigerung im Sinne einer Kontraktilitätsverbesserung nach ARL-Gabe, wenn vorher Endotoxinämie gegeben war. P_{max} fiel nach Endotoxin deutlich ab, konnte durch ARL wieder deutlich gesteigert werden, erreichte aber nur höchst selten die Werte der endotoxinfreien Versuche. Die relative Steigerung war sowohl bei Q, T, als auch bei P_{max} nach Endotoxin größer; HMV, SV und F zeigten nur geringfügige Veränderungen. Am Rande wurden außerdem V_{CEmax} und V_{max} mitbetrachtet. Sie verhielten sich etwas anders. So zeigten sie nach Endotoxin-Injektion einen deutlichen Abfall und stiegen nach ARL-Gabe wieder deutlich an.

Die erwähnten Parameter, im Zusammenhang betrachtet, ergeben einen guten Überblick über die momentane Leistungsfähigkeit des Herzens, wobei in unserer Versuchsanordnung physiologische Regulationsmechanismen nicht ausgeschaltet werden konnten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Th. HOCKERTS für die Überlassung des Themas, die guten Arbeitsmöglichkeiten im Versuchslabor, für die freundliche Anleitung bei der Ausführung und für die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Dipl.Ing. K. TRENKEL danke ich für die ständige Betreuung bei der Ausarbeitung der statistischen Ergebnisse mittels des von ihm programmierten Digitalcomputers.

Außerdem herzlichen Dank den Dipl.-Ingenieuren W. LELIVELDT und W. BAUMEIER für ihre freundliche Hilfe.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) Abbott B.C. and Mommaerts W.F. — A STUDY OF INOTROPIC MECHANISMS IN THE PAPILLARA PREPARATION J. Gen. Physiol. 42, No. 3, 533, 1959

2) Alican F. Dalton M.L. Dr. and Hardy J. — EXPERIMENTAL ENDOTOXINSHOCK Amer. J. Surg. 103, 702, 1962

3) Bauereisen H. — HERZ in: Keidel W.D. Physiologie 3. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 103

4) Baumeier W. — ENTWICKLUNG EINES MONITORS ZUR ÜBERWACHUNG DER HERZLEISTUNG Diplomarbeit am Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und elektrischer Meßtechnik (T. U. Braunschweig 1975)

5) Bretschneider H.J. Hellige G. — PATHOPHYSIOLOGIE DER VENTRIKELKONTRAKTION - KONTRAKTILITÄT, INOTROPIE SUFFIZIENZGRAD UND ARBEITSÖKONOMIE DES HERZENS - Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 42, 14, 1976

6) Cavanagh D. Rao P.S. Sutton D. Bhagat B.D. and Bachmann F. — PATHOPHYSIOLOGIE OF ENDOTOXIN SHOCK IN THE PRIMATE Amer. J. Obstet. Gynec. 108, 705, 1970

7) Downing E.S.
Sonnenblick E.H.
CARDIAC MUSCLE MECHANICS AND VENTRICULAR PERFORMANCE: FORCE AND TIME PARAMETERS
Amer. J. Physiol. 207, 705, 1964

8) Gay B. u.a.
DIE KONTRAKTILITÄT DES LINKEN VENTRIKELS BEI EXPERIMENTELLER SEPTIKÄMIE
Veröffentlichung in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

9) Hinshaw L.B.
Greenfield L.J.
Owens S.E.
Archer L.T.
Guenter C.A.
CARDIAC RESPONSE TO CIRCULATING FACTORS IN ENDOTOXIN SHOCK
Amer. J. Physiol. 222 (4), 1047, 1972

10) Hinshaw L.B.
ROLE OF THE HEART IN THE PATHOGENESIS OF ENDOTOXIN SHOCK
J. Surg. Res. 17, 134, 1974

11) Hockerts T. u.a.
UNTERSUCHUNG ZUR PATHOGENESE UND THERAPIE DES BAKTERIELL-TOXISCHEN SCHOCKS
Veröffentlichung in der Chirurgischen Universitätsklinik und Polyklinik Würzburg 1977

12) Jakob R.
Gülch R.
Kissling G.
Raff U.
MUSKELPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN FÜR DIE BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES HERZENS
Z. ges. inn. Med. Jahrg. 28, Heft 1, S. 1, 1973

13) Krayenbühl H.P.
DIE DYNAMIK DES LINKEN VENTRIKELS
Bibl. cardiol. No. 23, 1969

14) Levin J.
ENDOTOXIN AND ENDOTOXEMIA
New Engl., J. Med. 288, 1297, 1973

15) Parker C.J. Jr.
Sardesai V.M.
THE EFFECT OF E-COLI ENDOTOXIN ON SKELETAL MUSCLE MYOFIBRILLAR ATPase
Biochem. Med. 8, 11, 1973

16) Rall U.
Stauber W.
Kissling G.
DIE AUSSAGEKRAFT VERSCHIEDENER KONTRAKTILITÄTSINDIZES BEIM HERZEN IN SITU
Basic Res. Cardiol. 69, 58, 1974

17) Solis R.T.
Downing E.
EFFECTS OF E-COLI ENDOTOXEMIA ON VENTRICULAR PERFORMANCE
Amer. J. Physiol. 211 (2), 207, 1966

18) Sonnenblick E.H.
FORCE VELOXITY RELATIONS IN MAMMALIAN HEART MUSCLE
Amer. J. Physiol. 202, 931, 1962 a

19) Sonnenblick E.H.
IMPLICATION OF MUSCLE MECHANICS IN THE HEART
Fed. Prox. 21, 977, 1962 b

20) Sonnenblick E.H.
SERIESELASTIC AND CONTRACTILE ELEMENTS IN HEART MUSCLE: CHANGES IN MUSCLE-LENGTH
Amer. J. Physiol. 207, 1330, 1964

21) Sonnenblick E.H.
THE CONTRACTILE STATE OF THE HEART AS EXPRESSED BY FORCE-VELOCITY RELATION
Am. J. Cardiol. 23, 488, 1969

22) Thomas C.S.
Melly M.A.
Noenig M.G.
Brochmann S.K.
EXPERIMENTAL MODEL FÜR BACTEREMIC-SHOCK

L E B E N S L A U F

Name:	Dieter Bulle
Geburtsdatum:	08.12.1948
Geburtsort:	Wackersdorf
Religion:	röm.-kath.
Eltern:	Vater: Erhard Bulle, Ing.grad. Mutter: Friederike Bulle, geb. Reischl, Hausfrau
Schulen:	Volksschule: von 1955-56 Schwandorf 1956-59 Scharrer Schule Nürnberg Gymnasium: von 1959-69 Martin-Behaim-Gymnasium Nürnberg
Ausbildung:	Apotheke 1969-1971 mit Abschluß zum Vorexaminierten Apothekerassistenten
Universität:	1971-72 Geologiestudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen 1972-78 12 Semester Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Approbation:	Herbst 1978
Tätigkeiten:	1978-79 als Assistent an der Fachklinik für Kinder und Jugendliche in Wangen/Allgäu
Grundwehrdienst:	Seit 1.1.1980 als Sanitätsoffizier bei der Internationalen Fernspähschule in Weingarten